Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. W. Heubner)

Über die Prüfung der Kumulationsneigung verschiedener herzwirksamer Substanzen am Warmblüter

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Herbert Mehnert
aus Dresden

Tag der Promotion: 10. Januar 1937

Berlin 1936

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

Dekan: Professor R. Siebeck

Referent: Professor W. Heubner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Veröffentlicht in:
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie", Bd. 184, S. 181–196, 1936

Verlag von Julius Springer in Berlin

I.

Die Kumulationsneigung herzwirksamer Glykoside wurde bisher fast ausnahmslos nach dem Hatcherschen Verfahren[1] geprüft. Früher als Hatcher hatte Fraenkel[2] versucht, durch wiederholte subletale Dosen die Kumulationsfähigkeit verschiedener Glykoside zu erfassen. Bei beiden Arten der Prüfung erstreckt sich die Versuchsdauer über Tage und Wochen und schafft so die Voraussetzung, daß in gewissen Fällen[3] die Herzmuskelsubstanz (Büchner[4]) anatomisch schwer geschädigt werden kann. Fromherz und Bauer[5] zeigten als erste, wie stark durch diese morphologischen Veränderungen der eigentliche Begriff der Kumulation — wenn man sie als einen reversiblen Vorgang auffaßt — verfälscht wird.

Die Beobachtung Bauers[6], daß die Degeneration der Herzmuskulatur erst am dritten Tage sichtbar in Erscheinung tritt, weist auf die Möglichkeit hin, solche sekundären Schäden bei der Prüfung auszuschalten. „Die organverändernde Wirkung gegenüber der funktionsändernden kann dann möglichst klein gehalten werden" (Heubner und v. Nyáry[7]), wenn man die Versuchsdauer auf Stunden beschränkt, statt tagelang zu beobachten.

Heubner und v. Nyáry[7] haben die Methode Hauptsteins[8] — langsame Dauerinfusionen — zur Erfassung der Kumulationsneigung herzwirksamer Glykoside benutzt. Mit wechselnder Geschwindigkeit wurden die Substanzen intravenös infundiert. Es war zu erwarten, daß schlecht kumulierende Stoffe bei protrahierter Glykosidzufuhr entgiftet würden, und daß die letale Dosis anstiege. Bei starker Kumulationsneigung mußte sowohl bei schneller wie bei langsamer Dosierung die tödliche Menge gleichbleiben. Als Versuchstiere verwendeten Heubner und v. Nyáry Ratten. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde so gewählt, daß der Tod einmal in 15 Minuten, das andere Mal nach ungefähr 3 Stunden eintrat. Es zeigte sich,

---

[1] Hatcher: Arch. f. intern. Med. **10**, 268 (1912). — [2] Fraenkel, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **51**, 84 (1904). — [3] Vgl. Lendle, L.: Ebenda **180**, 518 (1936). — [4] Büchner, Fr.: Ebenda **176**, 59 (1934). — [5] Fromherz, K. u. Bauer: Klin. Wschr. **1933**, S. 973; Naunyn-Schmiedebergs Arch. **172**, 693 (1933). — [6] Bauer: Ebenda **176**, 65 (1904). — [7] Heubner, W. u. A. v. Nyáry: Ebenda **177**, 60 (1935). — [8] Hauptstein, P.: Ebenda **126**, 121 (1927).

daß die tödliche Dosis des gut kumulierenden Digitoxins bei den verschiedenen Geschwindigkeiten gleichblieb. Alle anderen Präparate zeigten bei wechselnder Dosierung mehr oder weniger große Unterschiede.

In vorliegender Arbeit wurde nach der Methode von Heubner und v. Nyáry die Kumulationsneigung des Kombé-Strophanthins an einem größeren Rattenmaterial geprüft. Außerdem wurde das Verfahren auf die Katze übertragen, eine Tierart, die hinsichtlich der Empfindlichkeit und der Entgiftungsfähigkeit dem Menschen nähersteht als die Ratte[9], die selbst unter den Nagern eine Sonderstellung einnimmt.

II. Methodik.

Meine Tiere wurden mit Urethan, das nach Schmiedeberg[10] Kreislauf und Atmung nicht beeinflußt, in Dauerschlaf versetzt. $1^1/_2$ Stunden vor Versuchsbeginn erhielten sie pro Kilogramm 4 ccm einer 25%igen Lösung subcutan. Vor Einbinden der Venenkanüle wurde zusätzlich etwas Äther gegeben. Auch während der längsten Versuche waren die Tiere genügend benommen.

Zur Infusion diente der schon von Heubner und v. Nyáry benutzte und bei Kuroda[11] beschriebene Apparat. Völlig gleichmäßigen Lauf garantierte ein Synchronmotor. Um den Kreislauf nicht unnötig zu belasten, wurden möglichst kleine Flüssigkeitsmengen in der Zeiteinheit infundiert. Die Ratten erhielten zwischen 5 und 0,6 ccm Flüssigkeit pro Stunde. Die Katzen bekamen bei der schnellsten Infusion 40 ccm, bei der langsamsten 3 ccm der Lösung zugeführt. Die Infusion erfolgte bei den Ratten in die Vena jugularis, bei den Katzen in die Vena saphena.

Da nach Versuchen Kinukawas[12] bei der Ratte in 50% der Fälle der Tod durch Atemlähmung erfolgt, wurden die Ratten im Endstadium durch eine einfache Luftpumpe künstlich beatmet. Der Herzstillstand wurde dann als endgültig angesehen, wenn der Carotisblutdruck der Ratte auf Null absank und sich innerhalb kurzer Zeit nicht wieder erholte. Da sich verschiedene Male zeigte, daß Thromben in der Jugularis auftraten, wurde in der Mehrzahl der Versuche vor Beginn 3,5 mg Heparin pro Kilogramm Tier intravenös injiziert. Die Möglichkeit einer Änderung der letalen Dosen durch Heparinzusatz war in Vorversuchen geprüft worden. Die tödlichen Werte lagen bei Heparingabe etwa 4% höher als ohne diese.

Bei der Katze erfolgte die Feststellung des Todes durch Palpation. Alle Versuche, die bei der Sektion der Tiere einen pathologischen Befund zeigten, wurden ausgeschaltet.

Die Geschwindigkeit der Glykosidzufuhr wurde in den einzelnen Versuchsreihen allmählich verlangsamt. Die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Dosierung wurde graphisch dargestellt, dabei die Dosierungsgeschwindigkeit als Ordinate, die Lebensdauer während der Infusion als Abszisse aufgetragen. Die Infusionsgeschwindigkeit, bei der die Kurve parallel zur Abszisse verläuft, nennt Heubner die „kritische"; d. h. bei dieser „kritischen Infusionsgeschwindigkeit" halten sich Giftzufuhr und Elimination eben die Waage (Heubner). Ein Kumulieren findet bei dieser Dosierung nicht mehr statt. Man kann definieren, daß die Kumulation um so größer ist, je später diese kritische Infusionsgeschwindigkeit erreicht wird, und je tiefer sie im Verhältnis zur kleinsten tödlichen Dosis liegt.

---

[9] Vgl. dazu Gunn: J. Pharm. **4**, 225; Clark: Ebenda **4**, 419 (1913). — [10] Schmiedeberg: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **20**, 206 (1886). — [11] Kuroda: Ebenda **108**, 230 (1925). — [12] Kinukawa, C.: Tohoku, J. of exper. Med. **22**, 314 (1933).

III. Ergebnisse.

A. Versuche an Ratten.

Mit Kombé-Strophanthin.

Zur Verwendung kam das handelsübliche Strophanthin-Boehringer. Die Infusion der wässerigen Lösung erfolgte in der Verdünnung 1 : 500. Die Lösungen wurden regelmäßig frisch hergestellt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 1 gruppenweise angeordnet. Die erste Rubrik zeigt die Dosierungsgeschwindigkeit in mg pro kg und Stunde. Dann ist die Anzahl der Versuche angegeben, aus der der Mittelwert der beiden nächsten Spalten — Überlebenszeit und letale Dosis — gewonnen ist. Die in der Tabelle aufgeführten Maximal- und Minimalwerte lassen die Streuung der einzelnen Versuche erkennen. Besonders starke Abweichungen vom Mittelwert nach oben sind als sogenannte „Ausbeißer" in Klammern gesetzt.

Tabelle 1. Kombé-Strophanthin.
(Versuche an der Ratte.)

Dosierungsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
200—150	4	5,9	6,5	5,2	17,4	20,8	14,0
100— 40	10	12,2	17,0 (24,2)	5,8	9,4	11,7 (17,2)	8,0
40— 20	11	31,3	47,6	13,6	15,1	20,8	8,9
20— 10	15	86,1	126	50	19,4	25,4	11,8
10— 4	19	> 270	> 660	92	> 24,1	> 55,2	12,6
5— 4*	8	> 460			> 34,0		

* Zusammenfassung der 8 längsten Versuche.

Die Betrachtung der Zahlen in Tabelle 1 zeigt, daß die kleinste letale Dosis bei Infusionsgeschwindigkeiten zwischen 40 und 100 mg/kg/Std. gefunden wird. Bei dieser Dosierung wird ein Wirkungsoptimum erreicht. Die Versuchsdauer beträgt in diesem günstigsten Falle etwa 12 Minuten. Sowohl bei schnellerer wie bei langsamerer Infusion liegen die tödlichen Werte höher. Der Anstieg bei geringer Giftzufuhr war bei der großen Eliminationsfähigkeit der Ratte zu erwarten. Anders liegt es bei der schnellsten Infusion. Offenbar kann in der Zeiteinheit nur ein Teil der gesamten vorhandenen Glykosidmenge am Herzen zur Wirkung kommen.

So ist es möglich, daß bei schnellster Infusion die letalen Dosen fast doppelt so hoch sind wie bei optimaler Wirkung, und daß bei sinkender Dosierungsgeschwindigkeit die Werte allmählich ansteigen, um bei einer Glykosidzufuhr von 4 mg/kg/Std. praktisch nicht mehr zum Tod zu führen. Bei dieser Infusionsgeschwindigkeit wurde in 4 von 8 Versuchen die letale Dosis größer als 40 mg/kg gefunden. 3 Versuche davon wurden nach mehr als 10stündiger Dauer vorzeitig abgebrochen.

Die Streuung der Versuche ist stark, doch verglichen mit den Versuchen Heubners und v. Nyárys nicht größer als beim Gratus-Strophanthin. Daß große individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit bestehen, ist auch aus den Versuchen Kinukawas zu ersehen, der bei Versuchen mit Gratus-Strophanthin nur in 50% der Fälle den Tod durch Atemlähmung eintreten sah. Trotz allem liegen die einzelnen Werte gleichmäßig um eine mittlere Linie. Besonders gut kommt das zum Ausdruck, wenn man nach Heubner die Abhängigkeit der Dauer von der Infusionsgeschwindigkeit kurvenmäßig darstellt (siehe Abb. 1).

Die Werte bei höchster Dosierungsgeschwindigkeit sind auf der Kurve nicht eingezeichnet. Sie liegen auf dem linken Schenkel hoch oben. Dann folgen mit geringer Streuung die Punkte, die sich bei optimaler Wirkung ergeben. Im weiteren Verlauf nähert sich der rechte

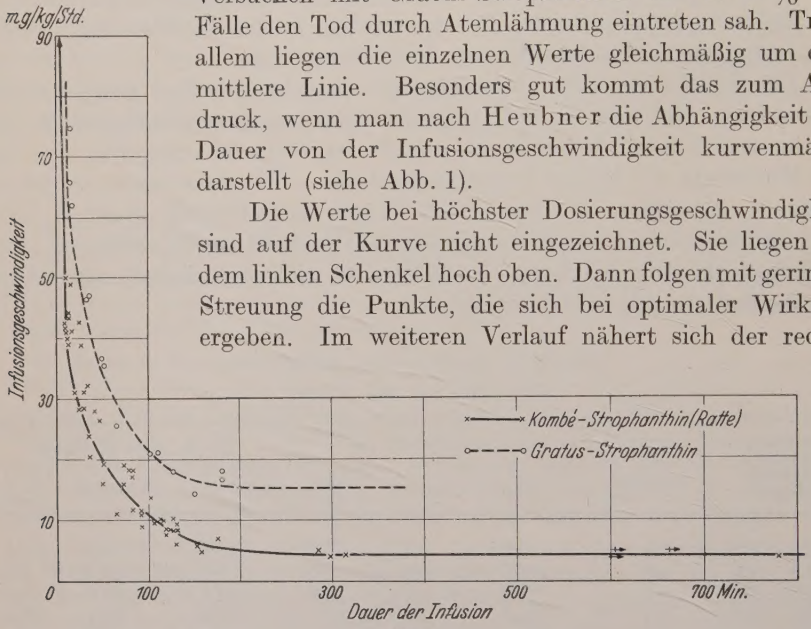

Abb. 1.

Schenkel der Abszisse, um ihr bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/kg/Std. parallel zu werden. Diese Geschwindigkeit muß als die kritische Dosierung für das Kombé-Strophanthin angesehen werden.

Zum Vergleich mit dem Gratus-Strophanthin sind die von Heubner und v. Nyáry gefundenen Werte auf der Kurve eingezeichnet. Man erkennt die weniger große Giftigkeit des Gratus-Strophanthins für die Ratte an dem höheren Verlauf. Trotz der geringen Zahl der Punkte muß man annehmen, daß der rechte Schenkel — auch abstrahiert von der absoluten tödlichen Dosis — früher und höher der Abszisse parallel verläuft als der rechte Schenkel des Kombé-Strophanthins. Das bedeutet, daß außer der Giftigkeit auch die Kumulationsneigung des Gratus-Strophanthins geringer ist.

Zusammenfassend ist zu sagen: Kombé-Strophanthin ist für die Ratte — nach Untersuchungen M. Kroghs auch für die Maus[13] — giftiger als Gratus-Strophanthin. Die kritische Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 4 mg pro Kilogramm und Stunde. Die kritische Dosierung steht zur optimalen in einem Verhältnis von 1 : 10 bis 1 : 25. Die Streuung ist groß, doch liegen die Werte bei kurvenmäßiger Betrachtung gut um eine mittlere Linie.

[13] Vgl. dazu Heffter: Handb. d. Pharm., 1. Erg.-Bd., Beitr. Lendle, S. 70. — Ronas Berichte der Physiol. 1, 409 (1920).

B. Versuche an der Katze.

1. Kombé-Strophanthin.

Das Strophanthin wurde in wässeriger Lösung infundiert. Die Verdünnung betrug 1 : 20000 bis 1 : 100000. Die Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2. Kombé-Strophanthin.

Dosierungs-Geschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
0,35 —0,19	6	39,7	67	29	0,18	0,21	0,14
0,15 —0,05	14	93,2	144	48	0,14	0,19	0,09
0,03 —0,013	11	397	650	211	0,12	0,14 (0,17)	0,10
0,011—0,008	6	693	775	605	0,11	0,14	0,09

Die höchsten Dosierungsgeschwindigkeiten entsprechen den bei der Hatcher-Titration üblichen. Die Versuche dauerten im Durchschnitt 40 Minuten. Die mittlere tödliche Dosis stimmt mit den Zahlen der Literatur gut überein. Es war anzunehmen, daß bei der höchsten Infusionsgeschwindigkeit übertitriert wurde. Die Vermutung bestätigte sich. Die ersten Werte sind wesentlich höher als die bei geringerer Giftzufuhr. Bei 0,15—0,05 mg/kg/Std. liegen die tödlichen Dosen um 0,14 mg/kg. Bei weiterer Drosselung der Zufuhr sinken sie noch weiter. Selbst bei langsamster Infusion, bei der nur 0,008 mg/kg/Std. zugeführt wird, ist kein Anstieg der letalen Dosis zu erzielen. Die Streuung um die Mittelwerte der einzelnen Gruppen beträgt bis zu 30%. Ein Grund für diese starken Schwankungen ist vielleicht darin zu suchen,

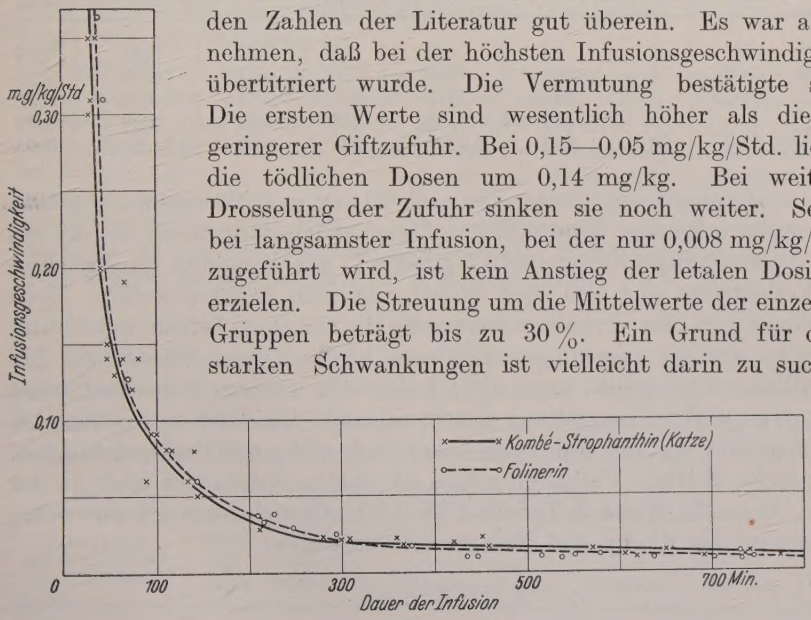

Abb. 2.

daß das Kombé-Strophanthin, wie dies Jacobs und Hoffmann[14] nachwiesen, ein Gemisch verschiedener Glykoside ist.

Die Kurve (siehe Abb. 2) läßt keinen parallelen Verlauf zur Abszisse erkennen. Die kritische Infusionsgeschwindigkeit liegt sicherlich tiefer als 0,008. Dies ist um so auffallender, als Lendle[15] nach seiner Methode

[14] Jacobs u. Hoffmann: J. of biol. Chem. **67**, 609; **69**, 153 (1926). — [15] Lendle, L.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **169**, 394 (1933); **182**, 72 (1936).

den Eliminationsfaktor für das K-Strophanthin mit 0,016 mg/kg/Std. bestimmte. In den vorliegenden Versuchen spricht nichts für eine derartig starke Entgiftung. Wahrscheinlich wird die Verschiedenheit der Methodik für diese erheblichen Unterschiede in den Ergebnissen verantwortlich gemacht werden müssen.

2. Folinerin.

Ein ganz ähnliches Verhalten wie das K-Strophanthin zeigt das von Flury und Neumann[16] beschriebene Folinerin*. Es wurde in alkoholisch wässeriger Lösung in Konzentrationen von 1 : 60000—1 : 100000 infundiert. Die Verdünnung wurde — wie die aller folgenden Substanzen — aus einer alkoholischen Stammlösung bereitet. Als höchste Alkoholkonzentration ergab sich 2,5%.

Tabelle 3. Folinerin.

Dosierungsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
0,57 —0,31	2	42	46	38	0,24	0,24	0,23
0,128 —0,036	4	162	227	70	0,14	0,15	0,13
0,033 —0,012	5	342	579	215	0,11	0,12	0,11
0,010	5	537	735	435	0,09	0,12	0,08
0,0086—0,007	6	674	745 (1175)	537	0,09	0,11 (0,16)	0,08

Als Hatcher-Dosis wurde, wie auch Flury und Neumann angeben, 0,24 mg/kg gefunden. Die tödlichen Dosen fallen dann rasch ab, um bei einer Geschwindigkeit von 0,010 mg/kg/Std. das Minimum zu erreichen. Die Verhältnisse sind also ganz ähnlich wie beim K-Strophanthin. Noch auffälliger wird dies Verhalten, wenn man die einzelnen Infusionsgeschwindigkeiten und die zugehörigen mittleren letalen Dosen betrachtet. Ein wesentlicher Unterschied kann nicht festgestellt werden. Dasselbe kommt bei kurvenmäßiger Darstellung zum Ausdruck. Die Kurven des Kombé-Strophanthins und des Folinerins lassen sich völlig zur Deckung bringen. Das gleiche ähnliche Verhalten zeigen die beiden Substanzen auch an der Ratte. Denn die Werte in Tabelle 1 (S. 183) unterscheiden sich nur wenig von denen, die Flury und Neumann ermittelten.

3. Digitoxin.

Das Digitoxin, das an der Katze als Stoff von sehr starkem Kumulationsvermögen bekannt ist, wurde in einer besonderen Versuchsreihe untersucht. Zur Verwendung kamen Verdünnungen von 1 : 40000—1 : 100000 mit 2,5% Alkohol. Die Versuche sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

---

[16] Flury u. W. Neumann: Klin. Wschr. **1935**, S. 562.

* Die Substanz verdanken wir der Freundlichkeit der Firma Schering-Kahlbaum A.-G. in Berlin.

Die Werte der Tabelle 4 zeigen ein ganz anderes Bild als die Zahlen des Kombé-Strophanthins und des Folinerins. In die Augen fallend ist die charakteristische Überdosierung bei den schnelleren Infusionsgeschwindigkeiten mit einer mittleren Versuchsdauer von 80 Minuten. Bei einer

Tabelle 4. Digitoxin.

Dosierungsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
0,238—0,100	3	81	150	73	0,25	0,29	0,22
0,095—0,035	9	223	270 (411)	101	0,18	0,23 (0,27)	0,15
0,028—0,013	8	865	1270	371	0,20	0,27	0,17

Zufuhr von etwa 0,05 mg/kg/Std. wirkt das Digitoxin optimal. Die tödliche Dosis pro kg Tier ist 0,18 mg. Dieser Wert entspricht der zeitlos letalen Dosis nach Fraenkel[17]. Gleiche Werte fand Rothlin[18] bei seinen Untersuchungen über die Haftfestigkeit herzwirksamer Substanzen. Wird die Infusionsgeschwindigkeit weiterhin verringert, so sinken die Werte nicht tiefer ab wie bei den bisher beschriebenen Glykosiden, sondern steigen, wenn auch nur langsam, an.

Auffallend ist noch, daß bei niedrigster Dosierung zwei von drei Versuchen an der Katze über 20 Stunden dauerten. Die Dos. let. betrug 0,27 mg/kg. Wahrscheinlich sind diese beiden Versuche als Zeichen stärkerer Elimination und nicht nur als „Ausbeißer" zu werten. Berechnet man aus dem Anstieg der tödlichen Dosen den Entgiftungsfaktor, so findet man Werte von 0,0025—0,005 mg/kg/Std. Diese Zahlen stimmen ziemlich gut mit dem Lendleschen[19] Eliminationsfaktor, der sich zu 0,003 mg/kg/Std. ergab, überein. Die Vermutung, daß auch bei meinen längsten Versuchen mit den höchsten tödlichen Dosen die Entgiftung eine größere Rolle spielt, gewinnt damit noch mehr an Wahrscheinlichkeit.

4. Digitoxigenin.

Da das Genin nur sehr schwer löslich ist, wurde die Beständigkeit verschiedener Lösungen mit der Baljetschen Reaktion[20] untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Lösung 1 : 25000 mit 4 % Alkohol nach 4 Stunden nicht mehr die Anfangskonzentration besaß. Die Lösung 1 : 40000 blieb

Tabelle 5. Digitoxigenin.

Dosierungsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
		45*			0,42*		
0,44—0,25	6	110	140	88	0,58	0,81	0,36
0,22—0,18	9	221	392	105	0,70	1,26	0,31
0,17—0,14	5	> 498	> 668	290	> 1,23	> 1,56	0,79

* Angabe von Rothlin.

[17] Fraenkel, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **51**, 84 (1904). — [18] Rothlin, E.: Annals de L'Hospital de la Santa Creu IX, Nr. 5 (1935). — [19] Lendle, L.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **108**, 518 (1936). — [20] Vgl. Knudson, A. u. M. Dresbach: J. of Pharm. **20**, 205 (1931).

beständig. Bei den vorliegenden Versuchen wurde mit einer Verdünnung von 1 : 75000 gearbeitet, wobei allerdings große, unphysiologische Flüssigkeitsmengen in Kauf genommen werden mußten.

Die ganz hohen Infusionsgeschwindigkeiten wurden nicht untersucht. In der Tabelle sind als kleinste Werte die angegeben, die Rothlin[21] nach den internationalen Bestimmungen feststellte. Danach beträgt die tödliche Dosis pro Kilogramm Katze 0,42 mg. Bei langsamerer Infusion stiegen die Werte erst wenig, dann aber sehr stark an. Bei einer mittleren Dosierungsgeschwindigkeit von 0,30 mg/kg/Std. liegt der tödliche Wert noch bei 0,58 mg/kg. Bei Senkung der Zufuhr auf die Hälfte braucht man schon die drei- bis vierfache Menge an Genin, um die Tiere zu töten. Rothlin[21], der vor kurzem ähnliche Versuche veröffentlichte, fand das gleiche.

Die Tabelle und die Kurve des Digitoxigenins zeigen aber außerdem eine sehr starke Streuung der Versuche. Ebenso starke Schwankungen der Einzelwerte fanden auch Fromherz und Welsch[22] bei ihrer Digitoxigeninauswertung. Die große Streuung scheint demnach auf eine charakteristische Eigenschaft dieser Substanz zu deuten.

In der Abb. 3 sind außer den Werten des Digitoxigenins die des Digitoxins eingezeichnet. Die großen Unterschiede im Verlauf beider Kurven sind deutlich.

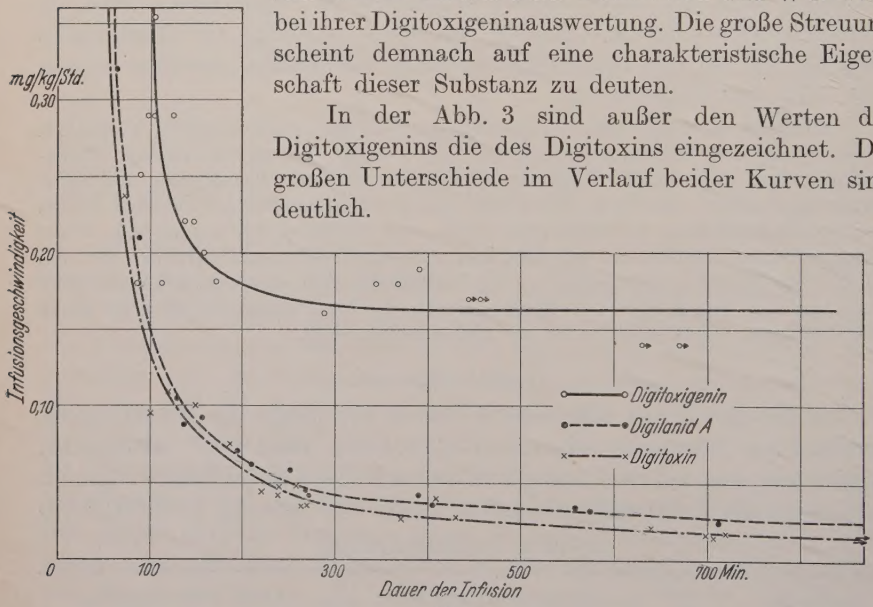

Abb. 3.

5. Digilanid A.

Als nächstes wurde ein Reinglykosid aus Digitalis lanata — das Digilanid A*, dessen nahe Verwandschaft zum Digitoxin durch die Arbeiten von Stoll und Kreis[23] bekanntgeworden ist — untersucht. Die Verdünnung betrug 1 : 40000 und enthielt 2,5% Alkohol.

* Die Substanz verdanken wir — ebenso wie das Digilanid B — der Freundlichkeit der Firma Sandoz in Basel.

[21] Rothlin, E.: Zitiert unter Anm. 18; vgl. dazu auch Vos, B. J. u. W. T. Dawson: J. of Pharm. **57**, 145 (1936). — [22] Fromherz, K. u. A. Welsch: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **161**, 266 (1931). — [23] Stoll, A. u. W. Kreis: Münch. med. Wschr. **1930**, S. 723.

Tabelle 6. Digilanid A.

Dosierungs-Geschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
0,318—0,211	2	79	92	64	0,33	0,34	0,32
0,105—0,045	6	202	270	127	0,22	0,24	0,20
0,042—0,023	5	525	712	389	0,29	0,32	0,25

Die Tabelle 6 zeigt, daß sich das Digilanid A dem Digitoxin ähnlich verhält. Trotzdem bei schneller Infusionsgeschwindigkeit nur zwei Versuche ausgeführt wurden, läßt sich eine deutliche Überdosierung erkennen. Dann kommt die Zeit der optimalen Wirkung. Die Dosis let. min. wurde zu 0,22 mg/kg gefunden. Dieser niedrigste Digilanidwert und die kleinste Digitoxindosis verhalten sich ähnlich wie die zugehörigen Molekulargewichte. Auch die entsprechenden mittleren Dosierungsgeschwindigkeiten nähern sich diesem Verhältnis.

Nachdem die niedrigsten Werte erreicht sind, beginnt der Anstieg, der allerdings im Vergleich zu Digitoxin schneller und ausgeprägter in Erscheinung tritt. Ob dieser Unterschied zwischen beiden Substanzen wirklich reell oder nur durch Zufälligkeiten der Streuung bedingt ist, mag zweifelhaft werden, wenn man die Kurven vergleicht (siehe Abb. 3). Denn der Ordinatenabstand der Kurvenpunkte für beide Stoffe bleibt immer nahezu gleich. Daß zur Erzielung desselben Effektes etwas größere absolute Mengen des Digilanids gebracht werden, ergibt sich aus dem höheren Molekulargewicht.

6. Digilanid B.

Vom Digilanid B ist bekannt, daß es nur geringe kumulative Eigenschaften besitzt (Hochrein und Lechleitner[24]; Heubner und v. Nyáry[7]). Es war folglich zu erwarten, daß der Anstieg der letalen Dosis bald einträte. Die Erwartung bestätigte sich in vollem Umfange.

Tabelle 7. Digilanid B.

Dosierungs-geschwindigkeit in mg/kg/Std.	Anzahl der Versuche	Überlebenszeit in Min.			Letale Dosis in mg/kg		
		Mittelwert	Maximum	Minimum	Mittelwert	Maximum	Minimum
0,485—0,209	4	72	103	44	0,39	0,42	0,36
0,179—0,119	6	202	270	147	0,46	0,65	0,39
0,100—0,063	8	419	660	237	0,56	0,75	0,32

Infundiert wurde eine Glykosidlösung von 1 : 20000 mit einem Alkoholzusatz von 2,5 %. Die Hatcher-Dosis wurde zu 0,39 mg pro Kilogramm Tier bestimmt. Mit Sinken der Infusionsgeschwindigkeit zeigt sich im Gegensatz zum Digilanid A kein Abfall der Werte, sondern ähnlich wie beim Digitoxigenin steigt die Dosis letalis allmählich an. Für das Digilanid B muß demnach, wie für das Genin, ein schneller Wirkungseintritt und eine rasche Entgiftung angenommen werden.

[24] Hochrein u. Lechleitner: Münch. med. Wschr. **1933**, S. 727.

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen von Rothlin[18]. Er fand — wie beim Digilanid A — eine anfängliche Überdosierung. Erst bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,07 mg/kg/Std. wurde die niedrigste tödliche Dosis erreicht; und zwar war dieser Wert mit 0,25 mg/kg kleiner als die Hatcher-Dosis.

Meine Ergebnisse wurden mit den Konzentrationen 1 : 40000, 1 : 60000 und 2,5% Alkohol nachgeprüft. Bei zwei kurzfristigen Versuchen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,47 mg kg Std. ließ sich eine mittlere tödliche Dosis von 0,39 mg/kg ermitteln. Die beiden Werte bei langsamer Zufuhr — 0,08 mg/kg/Std. - lagen bei 0,51 und 0,75 mg/kg. Ein fünfter Versuch bei der mittleren Dosierung von 0,14 mg/kg/Std. ergab eine letale Dosis von 0,65 mg/kg.

Diese Nachprüfung meiner Versuche mit Konzentrationen, die sicher beständig waren, bestätigte meine früheren Ergebnisse völlig. Die Werte lagen eher etwas höher als die früheren. Der Unterschied zwischen Rothlins Befunden und meinen kann zur Zeit nicht erklärt werden.

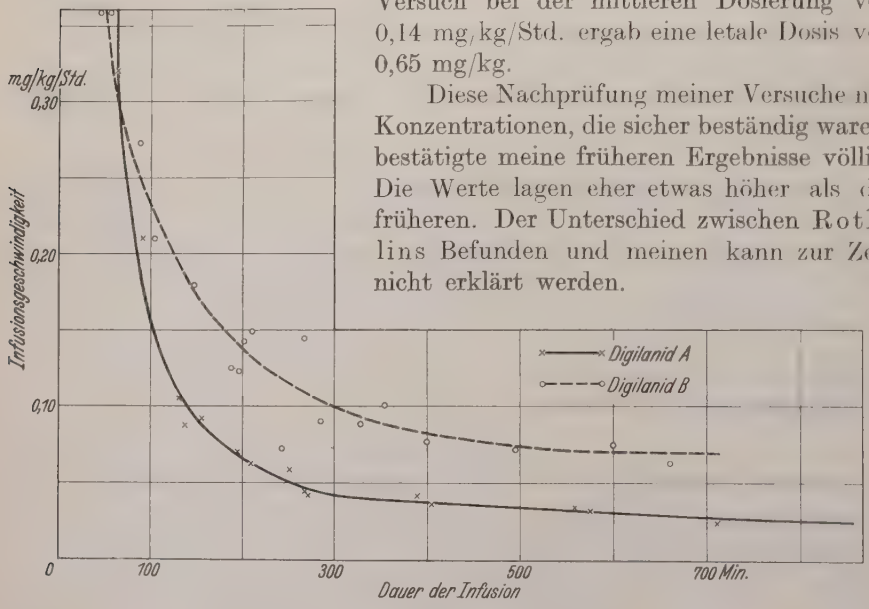

Abb. 4.

In Abb. 4 sind die Werte der Digilanide A und B vergleichsweise eingezeichnet. Die stärkere Entgiftung des Digilanids B zeigt sich im flacheren Verlauf der Kurve. Die Überschneidung der beiden Kurven bei den schnellsten Infusionsgeschwindigkeiten deutet auf den rascheren Eintritt der Wirkung des Digilanids B hin.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Wie schon die Versuche Heubners und v. Nyárys zeigen, kann man die verschiedene Kumulationsneigung herzwirksamer Glykoside an der Ratte durch wechselnde Dosierung gut bestimmen. Als Kumulation ist dabei das Beharren des Effektes über längere Zeit trotz der zu erwartenden Eliminationsvorgänge anzusehen. Ob diese Kumulation des Effektes der „Speicherung“

Weeses[25] entspricht, kann zunächst außer acht gelassen werden. Der Begriff „Kumulation" umfaßt wahrscheinlich eine Mehrheit von Faktoren.

Bei der Ratte liegen die Verhältnisse relativ einfach, weil sie eine so außerordentlich starke Resistenz gegenüber Digitalisglykosiden besitzt. Die Eliminationsfähigkeit ist so groß[26], daß sie offenbar beherrschend ist. Die Wirkung der erforderlichen hohen Dosen tritt rasch ein. In verhältnismäßig kurzer Zeit kann die Kumulationsneigung der einzelnen Stoffe genügend genau abgelesen werden.

Anders ist es bei der Katze. Wirkungseintritt, Speicherung, periphere Verteilung und allobiotische Nachwirkung[27] (Lendle[28], Lü-Fu-Hua[29]) spielen eine wesentlich größere Rolle. Da auch die Entgiftung langsam erfolgt, war von vornherein zu vermuten, daß man an der Katze die Versuche entsprechend länger ausdehnen mußte, um gesetzmäßige Beziehungen zu erkennen.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann man die sechs an der Katze untersuchten Substanzen in drei Gruppen einteilen:

1. Digitoxigenin—Digilanid B,
2. Digitoxin—Digilanid A,
3. Kombé-Strophanthin—Folinerin.

Das Verhalten der ersten Gruppe — Digitoxigenin, Digilanid B — erinnert am ehesten an die Rattenversuche. Die Wirkung tritt schnell ein. Die Entgiftung ist groß. Auch bei Versuchen von halbstündiger Dauer läßt sich keine Überdosierung feststellen. Von vornherein steigen die tödlichen Dosen mit sinkender Infusionsgeschwindigkeit an.

Der schnelle Eintritt der Geninwirkung ist bekannt. Lenz[30] und de Giacomi[31] bestimmten ihn am Froschherzen zu 10—15 Minuten. Das Gitoxin brauchte 25 Minuten und das Digitoxin benötigte 1 Stunde, bis der Stillstand eintrat. Die gleiche Abstufung in der Wirkung lassen auch meine Versuche erkennen. Das Digilanid B als gitoxinverwandte Substanz steht zwischen beiden Extremen. Doch verhält es sich dem Digitoxigenin ähnlicher als dem Digitoxin.

Versuche über die Auswaschbarkeit, die von der Haftfestigkeit weitgehend abhängig ist, zeigen große Unterschiede der einzelnen Substanzen. Digitoxigenin (Lenz[30], Fischer[32]) und Digilanid B (Rothlin[33]) sind gut zu entfernen. Das Digitoxin ist nach W. Straub[34] kaum auswaschbar. Auch im Modellversuch ist das Digitoxigenin (Fischer[32]) von Adsorbentien leicht zu lösen, während vom zugehörigen Glykosid immer ein gewisser Rest irreversibel gebunden bleibt. Für die endgültige Bindung am Herzen

[25] Weese, H. u. I. Dieckhoff: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **176**, 274 (1934). — [26] Vgl. dazu Straub, W.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **84**, 223 (1918). — [27] Vgl. dazu Heubner, W.: Nachr. v. d. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen, Math.-Physikal. Abt. **1922**, S. 96; **1929**, S. 60. — [28] Lendle, L.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **182**, 518 (1936). — [29] Lü-Fu-Hua: Ebenda **182**, 539 (1936). — [30] Lenz, E.: Ebenda **114**, 77 (1926). — [31] de Giacomi: Ebenda **117**, 69 (1926). — [32] Fischer, H.: Ebenda **130**, 111 (1928). — [33] Rothlin, E.: Münch. med. Wschr. **1933**, S. 726. — [34] Straub, W.: Lane Lectures on Pharm., S. 55 (1931).

ist nach Straub[34] die Glykosidstruktur notwendig. Die Genine sollen nur adsorptiv festgehalten werden. Diese geringe Haftfestigkeit des Digitoxigenins muß einer raschen Elimination und somit einem Anstieg der tödlichen Dosen bei sinkender Infusionsgeschwindigkeit sehr förderlich sein.

Die in der Formulierung Straubs liegende Verallgemeinerung wird durch das Verhalten des Digilanids B nicht gestützt. Nach den Versuchen Heubners und v. Nyárys[7] eliminiert die Ratte das Digilanid B schnell; aber auch von der Katze wird es rasch entgiftet. Daß bei schnellster Infusion die tödlichen Dosen am kleinsten sind, läßt auf raschen Wirkungseintritt schließen. Die „Geninähnlichkeit" des Digilanids B äußert sich demnach nicht nur bei rasch verlaufender Infusion, deren Erfolg im wesentlichen von der Wirkungs- und Haftgeschwindigkeit bestimmt wird, sondern auch bei langsamer Glykosidzufuhr, deren Ergebnisse weitgehend durch Entgiftungsvorgänge beherrscht werden.

Die zweite Gruppe umfaßt die beiden chemisch nahe verwandten Substanzen Digitoxin und Digilanid A. Im Gegensatz zur ersten Gruppe ist der Wirkungseintritt langsam. Noch bei zwei- und zum Teil bei dreistündiger Versuchsdauer tritt Überdosierung auf. Erst bei vier Stunden wirken die Glykoside optimal. Später überwiegen dann Eliminationsvorgänge, und die tödlichen Dosen beginnen anzusteigen.

Schon Hatcher[35] machte darauf aufmerksam, daß das Digitoxin bei rascher Infusion besser vertragen wird als bei langsamerer. Aber erst Fromherz und Welsch[22] zeigten eindeutig, daß die Hatcher-Werte viel zu hoch waren, und daß noch mit 30—50 % der Hatcher-Dosis bei zeitloser Beobachtung tödliche Wirkungen zu erzielen waren. Bauer und Fromherz[5] konnten mit 0,2 mg/kg Digitoxin in einigen Stunden 50 % der Tiere töten, und Lendle[19] bestimmte neuerdings die zeitlos letale Dosis zu 0,17 mg/kg. Mit diesem Wert stimmt meine kleinste tödliche Dosis bei langsamster intravenöser Infusion — nämlich 0,18 mg/kg — gut überein.

Dieser Wert liegt wesentlich tiefer als die Dosen bei Titration nach Hatcher, die den meisten Arbeiten über das Digitoxin zugrunde gelegt sind. Selbst v. Nyáry[36] erzielte bei dreistündiger Versuchsdauer keine optimale Wirkung, so daß auch seine Dosen noch zu hoch liegen. Um in Zukunft Fehlschlüsse zu vermeiden, ist zu fordern, daß bei Arbeiten über das Digitoxin und das Digilanid A auf die kleinsten tödlichen Dosen von 0,18 mg/kg bzw. 0,22 mg/kg Bezug genommen wird. Es verdient auch an dieser Stelle nochmals hervorgehoben zu werden, daß das Verhältnis dieser Zahlen gut dem der Molekulargewichte entspricht. Die gute Übereinstimmung mag das Vertrauen zu den Werten noch erhöhen.

Beim Digitoxin erfolgt der Eintritt der Wirkung sehr langsam. Nach Weese[37] tritt am Herz-Lungen-Präparat der Katze bei einer Konzentration

---

[35] Hatcher: Zitiert nach Heffter, Handb. d. Pharm., 1. Erg.-Bd., S. 50. — [36] v. Nyáry, A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **165**, 432 (1932). — [37] Weese, H.: Ebenda **135**, 228 (1928).

von 1 : 2000000 der Stillstand erst nach mehr als 80 Minuten ein und Rothlins[38] Kurven über die Wirkungsgeschwindigkeit zeigen, daß in noch niedrigeren Konzentrationsbereichen die Kurven asymptotisch werden, d. h. daß bei sinkender Konzentration zwischen Wirkungseintritt und Konzentration kein einfaches lineares Verhältnis mehr herrscht. Da selbst bei meiner schnellsten Digitoxininfusion die Glykosidmenge im Blut nur äußerst gering sein konnte, so ist zu verstehen, daß der Tod der Tiere erst nach langer Zeit eintritt.

Für die Überdosierung im Beginn der Versuche ist nach Lendle[39] die langsame Bindung des Digitoxins verantwortlich zu machen. Sicherlich kann in gegebener Zeit nur eine bestimmte Glykosidmenge vom Herzen festgehalten werden, so daß bei einer Dosierung, die diese optimalen Verhältnisse überschreitet, mehr Glykosid in die Peripherie gelangen und dort entgiftet werden wird. Diese extrakardiale Elimination wird um so größer sein, je höher die Glykosidzufuhr ist. Inwiefern eine sofortige Bindung in der Peripherie eine Rolle spielt, kann solange nicht entschieden werden, als das Problem des Glykosidkreislaufs nicht geklärt ist.

Bei allen länger dauernden Versuchen ist die Kumulationsfähigkeit der Glykoside für das weitere Verhalten der tödlichen Dosen wesentlich. Soweit man die Entgiftung und somit den Anstieg der Dosis letalis als Ausdruck der Haftfestigkeit des Giftes werten kann — was innerhalb bestimmter zeitlicher Grenzen zweifellos erlaubt bleibt —, stimmen meine Versuche gut mit den Angaben von Weese[37, 40] über die Auswaschbarkeit des Digitoxins, des Strophanthins und des Digitoxigenins am Herz-Lungen-Präparat der Katze überein. Sowohl Weeses Befunde wie auch meine Versuche lassen die feste Bindung des Strophanthins und des Digitoxins und die schlechte Haftfähigkeit des Genins erkennen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Digilaniden. Versuche über die Kumulationsneigung beider Substanzen an der Ratte (Heubner und v. Nyáry[7]) zeigen ein stärkeres Kumulieren des Digilanids A. Die Untersuchungen Rothlins[33] fielen im gleichen Sinne aus. Auch hier war das Digilanid A schwerer zu entfernen als das Digilanid B. Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Glykoside meiner zweiten und dritten Gruppe stark kumulieren, während man diese Eigenschaft den Substanzen der ersten Gruppe weitgehend absprechen muß.

Bei mehr als sechsstündiger Versuchsdauer machen sich Eliminationsvorgänge geltend. An der Katze hat Lendle[19] die Entgiftung für das Digitoxin zu 0,003 mg pro Kilogramm und Stunde bestimmt. Schon früher hat Rothlin[41] darauf hingewiesen, daß das Digitoxin-Merck regelmäßig auswaschbar sei. Auch spontane Erholung gewisser Froschherzen nach

[38] Rothlin, E.: Helv. med. Acta Nr. 4 (1934). — [39] Lendle, L.: Heffter, Handb. d. Pharm., 1. Erg.-Bd., S. 50. — [40] Weese, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **150**, 14 (1930). — [41] Rothlin, E.: Schweiz. med. Wschr. **1927**, S. 1171.

Digitoxinvergiftung sind von Lenz[42] beschrieben worden. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß das Digitoxin nicht so irreversibel ist, wie bisher angenommen wurde. Tatsächlich zeigt auch ein Teil meiner Digitoxinversuche eine deutliche Entgiftung etwa von gleicher Intensität, wie sie Lendle angibt. Die Elimination des Digilanids A scheint — verglichen mit der des Digitoxins — noch ein wenig mehr ausgeprägt zu sein.

Auch bei der Strophanthin-Folinerin-Gruppe wird während der schnellsten Infusion überdosiert. Sicherlich ist auch hier der gleiche Mechanismus wie beim Digitoxin dafür verantwortlich zu machen. Von etwa $2^1/_2$stündiger Versuchsdauer an sinken die tödlichen Dosen nicht mehr wesentlich ab, sondern streuen gleichmäßig zwischen 0,14 und 0,09 mg/kg beim K-Strophanthin und 0,12 und 0,08 mg/kg beim Folinerin. Man kann also auch bei diesen beiden Glykosiden ein Wirkungsoptimum erkennen.

Im weiteren Verlauf weicht die Reaktionsweise des K-Strophanthins und des Folinerins von dem der Glykoside der zweiten Gruppe ab. Während die Ratte beide Substanzen zu eliminieren vermag, kann die Katze auch bei zwölfstündiger Versuchsdauer kein Glykosid entgiften. Allerdings zeigten auch die Rattenversuche für das Kombé-Strophanthin eine stärkere Kumulation als erwartet wurde. Die kritische Infusionsgeschwindigkeit wurde erst sehr spät erreicht. Auch das Folinerin soll nach Flury und Neumann[16] von der Ratte nur mäßig schnell entgiftet werden.

Im Gegensatz hierzu stehen — wie schon oben erwähnt — die Befunde Lendles[15], der den Eliminationsfaktor für das Kombé-Strophanthin-Merck zu 0,016 mg/kg/Std. bestimmte. Für das Gratus-Strophanthin hatte er früher einen Wert von 0,006 mg/kg/Std. gefunden[43]. Die Differenz in unseren Befunden wird wahrscheinlich der Verschiedenheit der Methodik zur Last gelegt werden müssen. Die Bestimmung des Eliminationsfaktors nach der Lendleschen Methodik wird — verglichen mit der Entgiftung bei meinen langsamen Dauerinfusionen — meist einen höheren Wert ergeben. Bei der höchstmöglichen Dosierung, wie sie Lendle wählt, wird die Peripherie eine maßgebende Rolle bei der Entgiftung spielen können. Bei meiner protrahierten Glykosidzufuhr dagegen wird die extrakardiale Bindung ihre volle Wirksamkeit nicht erreichen können. Ein Anstieg der tödlichen Dosen wäre wohl auch bei Kombé-Strophanthin und Folinerin zu erwarten gewesen, wenn meine Versuche noch länger ausgedehnt worden wären. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß bei dem schnellen Eintritt der Wirkung dieser Glykoside auch schon in kürzeren Zeitintervallen Veränderungen eintreten, die man den allobiotischen Reaktionen im Sinne Heubners zurechnen könnte. Diese zunehmende „Kumulation der Wirkung" müßte aber die Erkennung einer Elimination geringen Grades erschweren.

---

[42] Lenz, E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **114**, 77 (1926). — [43] Vgl. dazu Lendle: Zitiert unter Anm. 3.

Die Kumulationsfähigkeit des Kombé-Strophanthins-Boehringer und des Folinerins erwies sich über Erwarten groß. Worauf letzten Endes die Unterschiede in der Reaktionsweise der Digitoxin- und der K-Strophanthingruppe beruhen, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben. Vielleicht geben die Versuche v. Lhotas[44] einen Fingerzeig. Er fand nämlich an kreislaufverbundenen Kaninchen, daß das Strophanthin längere Zeit im Blut zirkulierte, während das Digitoxin rasch verschwand.

Tabelle 8 gibt eine Gesamtübersicht über alle gefundenen Werte. Die Substanzen sind in der Tabelle nach ihrer Kumulationsfähigkeit angeordnet. Um einen Vergleich der Dos. let. min. mit den Hatcher-Dosen zu ermöglichen, sind auch diese mit ihren Autoren angeführt.

Tabelle 8.

	Krit. Infusionsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Optim. Infusionsgeschwindigkeit in mg/kg/Std.	Dosis let. min. in mg/kg	Hatcher-Dosis	
				in mg/kg	Autor
Katze:					
Folinerin . .	< 0,007	< 0,03	0,09	0,24	Flury u. Neumann
K-Strophanthin	< 0,007	< 0,03	0,11	0,17	Handb.
Digitoxin . . .	0,014	0,095—0,035	0,18	0,3—0,41	Handb.
Digilanid A . .	0,024	0,105—0,045	0,22	0,368	Rothlin
Digilanid B . .	0,068		0,39	0,346	Rothlin
Digitoxigenin .	0,160		0,42*	0,50	Fromherz u. Welsch
Ratte:					
K-Strophanthin	4,0	100,0—40,0	9,4		

* Rothlin, E., Zit. unter Anmerkung 18.

Auffallend ist in der Tabelle 8, daß die Hatcher-Dosis des Digilanids B kleiner ist als die Dos. let. min.; dies mag daran liegen, daß bei schneller Infusionsgeschwindigkeit nur wenig Untersuchungen ausgeführt worden sind. Aus dem gleichen Grunde ist auch als kleinste tödliche Dosis des Digitoxigenins ein Wert Rothlins eingesetzt.

Zusammenfassung.

1. Durch Dauerinfusionen wurde die Kumulationsneigung verschiedener herzwirksamer Substanzen an der Ratte und vor allen Dingen an der Katze geprüft.

2. Das Kombé-Strophanthin ergab an der Ratte eine Dosis let. min. von 9,4 mg/kg und eine kritische Infusionsgeschwindigkeit von 4,0 mg pro Kilogramm und Stunde.

[44] v. Lhota, L.: Biochem. Z. **48**, 144 (1913).

3. Die an der Katze untersuchten Substanzen lassen sich in drei Gruppen einteilen: 1. Digitoxigenin-Digilanid B, 2. Digitoxin-Digilanid A, 3. Kombé-Strophanthin-Folinerin.

4. Die erste Gruppe zeigt raschen Wirkungseintritt und rasche Entgiftung.

5. Digitoxin und Digilanid A haben einen langsamen Wirkungseintritt. Die niedrigsten tödlichen Dosen liegen bei etwa vierstündiger Versuchsdauer. Im weiteren Verlauf machen sich Entgiftungsvorgänge bemerkbar. — Die Hatcher-Werte des Digitoxins und des Digilanids A sind daher mehr oder weniger willkürlich definiert und entsprechen nicht den kleinsten tödlichen Dosen.

6. Bei den Glykosiden der dritten Gruppe hebt sich ein Wirkungsoptimum nicht so deutlich heraus wie beim Digitoxin und beim Digilanid A. Selbst bei niedrigster Infusionsgeschwindigkeit ist keine Elimination festzustellen.

Lebenslauf

Am 6. März 1909 wurde ich, Herbert Mehnert, Sohn des Reichsbahninspektors Oswin Mehnert, in Dresden geboren. Ich besuchte zuerst die Volksschule in Coswig (Bez. Dresden), später das Realgymnasium (Franciscaneum) in Meißen. Nach Ablegen der Reifeprüfung, Ostern 1928, studierte ich in Leipzig Naturwissenschaften. Vom Sommersemester 1931 ab widmete ich mich dem Medizinstudium an den Universitäten Halle und Leipzig. In Leipzig bestand ich am 26. Februar 1932 die ärztliche Vorprüfung. Seit Wintersemester 1933 war ich an der Universität Berlin immatrikuliert und beendete dort am 12. Oktober 1935 mein Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin und auf der Chirurgischen und Inneren Abteilung des Oskar-Ziethen-Krankenhauses in Berlin-Lichtenberg tätig Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 15. Oktober 1936 in Berlin.

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig
Printed in Germany